

نوتروپنی دوره‌ای: گزارش دو مورد و مروری بر بیماری

دکتر سید داوود منصور^۱، دکتر سیامک آرامی^۲

Title: *Cyclic neutropenia: report of two cases and review of the literature.*

Authors: *Mansoori SD, (MD, MPH, AFSA), Arami S, (MD).*

Abstract: *Cyclic neutropenia is a rare disorder often presents at childhood and characterized by recurrent infections in regular three-week intervals associated with short course of neutropenia.*

In this article, we report two cases; one with early diagnosis and another diagnosed at age of 25. Details of pathogenesis, diagnosis and treatment are also discussed.

Keywords: *cyclic neutropenia, recurrent infections.*

- ۱- دپارتمان عفونی، مرکز تحقیقات سل و بیماریهای ریوی، بیمارستان مسیح دانشوری
- ۲- مرکز تحقیقات سل و بیماریهای ریوی، بیمارستان مسیح دانشوری

Archive of SID

چکیده:

بیماری نوتروپنی دوره‌ای بیماری نادری است که اغلب در دوران کودکی با عفونت‌های راجعه بفواصل حدود سه هفته همراه با کاهش نوتروفیل خون محیطی بمدت چند روز مشخص می‌گردد. در این گزارش دو مورد از این بیماری یکی با تظاهرات زودرس و تشخیص در زمان کودکی و مورد دوم با تظاهر دیررس‌تر و تشخیص در دهه سوم زندگی معرفی و مروری بر پاتوژنز، درمان و شناخت این بیماری ارائه می‌گردد.

کل واژگان: نوتروپنی دوره‌ای، عفونت‌های راجعه.

مقدمه:**گزارش مورد**

بیمار شماره ۱: پسر ۹ ساله فرزند دوم خانواده، پدر و مادر نسبت خویشاوندی ندارند و مورد مشابه در خانواده وجود ندارد. با سابقه عفونت‌های پوستی مکرر و آفت دهانی از ۴ سال پیش بعلت سرفه، خلط و تب بستری می‌گردد. در معاینه محل ترمیم یافته فیستول گردنی چپ و اینگوینال راست و کاهش صدای ریوی در قاعده ریه چپ دارد. در رادیوگرافی ریه آسبه ریه با سطح مایع- هوا یکی در قاعده ریه چپ و یکی در قاعده ریه راست مشاهده می‌شود. فرمول شمارش خون محیطی به شرح زیر است:

تعداد لکوسیت ۷۹۰۰ با ۶۷ درصد لنفوسیت، ۱۰ درصد ائوزینوفیل، ۱۱ درصد مونوسیت، ۹ درصد لنفوسیت آتی پیک و ۳ درصد نوتروفیل، هموگلوبین ۱۲/۵ میلی گرم در دسی لیتر و تعداد پلاک ۲۳۰۰۰۰، سرعت سدیمان خون در ساعت اول ۷۳ و تست‌های بیوشیمی خون، الکترولیتها، تست‌های کبدی و بررسی ادرار طبیعی است. در یک نمونه کشت خون استافیلوکوک اورئوس رشد می‌نماید.

بیمار تحت درمان با کلوکساسیلین، سفتریاکسون و مترونیدازول وریدی قرار گرفته و بهبود بالینی و رادیولوژیک می‌یابد.

در بررسی‌های بعدی میزان ایمونوگلوبولین‌ها و کمپلمان، تست NBT (Nitro Blue Tetrazolin)، فلوسیتومتری لنفوسیت‌های خون محیطی و کموتاکسی نوتروفیل طبیعی، PPD و سرولوژی HIV منفی، تعداد لکوسیت‌های خون محیطی و تمایز آن طبیعی گزارش می‌گردد. بررسی مغز استخوان جز هیپرپلازی مختصر رده میلوئید طبیعی می‌باشد.

با توجه به طبیعی بودن مغز استخوان و سیستم ایمنی هومورال، فاگوسیتوز و ایمنی سلولی برای بیمار فرمول شمارش یک روز در میان خون محیطی بمدت یکماه و نیم صورت

نوتروپنی دوره‌ای^۱ بیماری نادری است که به اشکال اتوزومال غالب، خود بخودی و اکتسابی بروز می‌نماید و به صورت کاهش تعداد نوتروفیل و در مواردی سایر سلولهای خونی بصورت دوره‌ای و با تناوب حدود سه هفته‌ای مشخص می‌گردد(۱). علائم بیماری معمولاً در دوران کودکی آغاز می‌گردد و بصورت حملات منظم دوره‌ای از تب، ضعف، زخم‌های مخاطی، لنفادنوپاتی و عفونت‌های نسج نرم و درموردی عفونت‌های شدید مخصوصاً در صورت وجود نوتروپنی کمتر از ۲۰۰ در میکرولیتر از قبیل سپتی سمی، پنومونی، نکروز روده و پریتونیت تظاهر می‌نماید(۳-۱).

دوره نوتروپنی حدود یک هفته است و در فواصل بین دوره‌های نوتروپنی، بیماران مشکل خاصی ندارند(۱). اخیراً علت نوتروپنی دوره‌ای را به جهش در ژنی بنام ELA2 نسبت میدهند که این ژن در کروموزوم 19P13.1 قرار گرفته است و تولید الاستاز نوتروفیل را باعث می‌گردد(۴). الاستاز نوتروفیل یک پروتئین با تعداد ۲۴۰ اسید آمینه است و بیشتر در گرانولهای اولیه نوتروفیل وجود دارد و در زمان تکثیر و تمایز رده میلوئیدی ظاهر می‌شود(۵).

بنظر می‌رسد که نوتروپنی سیکلیک از جهش ژنتیک منجر به عدم کارکرد صحیح الاستاز نوتروفیل در تنظیم تکثیر و تمایز این رده سلولی ناشی می‌گردد(۴). در این مقاله دو مورد بیمار مبتلا به نوتروپنی سیکلیک که مورد اول در دوران کودکی و مورد دوم در دهه سوم زندگی تشخیص داده شده است معرفی می‌شوند و مروری نیز بر این بیماری بطور خلاصه ارائه می‌گردد.

¹ - cyclic neutropenia

CD18) در سطح لنفوسیت‌ها، مونوسیت‌ها و نوتروفیل‌ها طبیعی است.

با توجه به طبیعی بودن تمام بررسی‌های ایمونولوژیک برای بیمار درخواست شمارش لکوسیت‌های خون محیطی یکروز در میان بمدت شش هفته در یک آزمایشگاه مشخص صورت می‌گیرد. که از روز ششم الی دهم تعداد لکوسیت خون محیطی حدود ۴۰۰۰ با تعداد نوتروفیل ۱۰ الی ۱۴ درصد گزارش می‌گردد و بعداً طبیعی است تا اینکه مجدداً در روز بیست و هشتم الی سی و چهارم تعداد لکوسیت‌های خون حدود ۴۸۰۰ با تعداد نوتروفیل بین ۱۰٪ تا ۱۹٪ گزارش می‌شود. با توجه به طبیعی بودن لکوسیت در طول شش هفته و افت تعداد نوتروفیل دو بار به فاصله زمانی حدود سه هفته و بمدت چهارالی هفت روز تشخیص نوتروپنی سیکلیک برای بیمار مشخص می‌گردد و قرار است در صورت تکرار عفونت‌های شدید G-CSF برای وی شروع گردد.

بحث:

با توجه به وجود عفونت‌های راجعه و نوتروپنی در فواصل حدود سه هفته در میان در بیماران فوق و عدم وجود نقص ایمنی دیگر جز نوتروپنی و همزمانی بروز عفونت‌ها با کاهش تعداد نوتروفیل تشخیص این دو بیمار نوتروپنی دوره‌ای می‌باشد. نکته قابل توجه در این گزارش در مورد بیمار دوم می‌باشد که تظاهرات بالینی وی از ۱۱ سالگی شروع شده است ولی با توجه به فواصل بهبودی کامل و خفیف بودن عفونت‌های حاصله تشخیص وی در ۲۵ سالگی داده شده است.

البته شکل دیررس یا اکتسابی نوتروپنی سیکلیک نیز گزارش شده است که در این نوع تکثیر مونوکلونال یا پلی کلونال لنفوسیت‌های T گرانولر بزرگ (LGL) نیز به همراه نوتروپنی دوره‌ای وجود دارد (۶). علائم بالینی شکل دیررس شبیه همان نوع نوتروپنی سیکلیک دوران کودکی است ولی فاصله دوره‌های نوتروپنی حالت غیر منظم دارد و در مواردی حتی اگر آنولوسیتوز طولانی مدت دیده می‌شود. تشخیص در این نوع با انجام فلوسیتومتری و نشان دادن افزایش در تعداد لنفوسیت‌های LGL (CD3+/CD8+/CD57+) می‌باشد. در بیمار دوم این گزارش گرچه بررسی از نظر لنفوسیت‌های LGL صورت نگرفت ولی اصولاً با توجه به شروع علائم در یازده سالگی نمیتوان آنرا قطعاً نوع دیررس دانست بلکه همان شکل کلاسیک دوران کودکی نوتروپنی سیکلیک است که به صورت خفیف‌تر تظاهر پیدا کرده و با توجه به عدم وجود عفونت‌های شدید به دهه سوم زندگی رسیده است.

می‌گیرد که در تمام این مدت تعداد لکوسیت و تمایز آن طبیعی بوده است جز روز نوزدهم الی بیست و چهارم که تعداد لکوسیت ۷۵۰۰ با نوتروفیل ۵٪ و یکبار در روز چهارم الی چهل و ششم که تعداد لکوسیت ۸۳۰۰ با ۷٪ نوتروفیل بوده است که تقریباً حملات نوتروپنی بفواصل سه هفته را نشان می‌دهد. در این فاصله بیمار مشکل خاصی جز آبسه دندان و آبسه ناحیه کشاله ران چپ در حدود روز بیستم نداشته است. بیمار با تشخیص نوتروپنی دوره‌ای (Cyclic) و با توجه به گران بودن داروی G-CSF تحت درمان حداقل دوز این دارو بصورت ۱۵۰ میکروگرم یک روز در میان قرار می‌گیرد که تا کنون دو سال است که این دارو را مصرف می‌نماید و مشکل خاصی نداشته است و در بررسی سریال سلولهای خون محیطی در زمان درمان با G-CSF، سیکل نوتروپنی بفاصله سه هفته ادامه دارد ولی کمترین میزان نوتروفیل بیش از ۸۰۰ بوده است. (لکوسیت ۱۰۲۰۰ با ۹٪ نوتروفیل در یک سیکل که کمترین میزان بوده است و هیچگونه علائم بالینی نداشته است).

بیمار شماره ۲: زن ۲۵ ساله متاهل، دارای یک فرزند، پرستار ساکن یاسوج بدلیل آبسه‌های مکرر و متعدد در پوست و عضلات مراجعه کرده است. تا یازده سالگی مشکلی نداشته است که دچار آبسه کشاله ران راست و جدار شکم در ربع تحتانی راست می‌گردد و تحت درمان طبی و درناژ جراحی قرار می‌گیرد.

مجدداً در هفده سالگی به فاصله چهار ماه ۶ بار دچار آبسه در ساعد چپ و کشاله ران راست شده و هر بار درناژ جراحی صورت و درمان آنتی بیوتیکی مصرف کرده است. تا ۲۵ سالگی مشکلی نداشته است که باز دچار آبسه‌های دندانی و آبسه کشاله ران چپ دو بار و ساعد راست یکبار از حدود شش ماه قبل از مراجعه به فواصل حدود یکماه شده است. پدر و مادر نسبت دور دارند. مورد مشابه در خانواده وجود ندارد. جز چند بار سابقه اسهال طولانی مدت سابقه بیماری دیگری ذکر نمی‌کند. در معاینه جز چند اسکار جراحی قبلی، یافته دیگری ندارد و حال عمومی بیمار خوب است. برای بیمار با توجه به سابقه آبسه‌های مکرر بررسی ایمونولوژیک صورت می‌گیرد. فرمول شمارش خون محیطی، سرعت سدیمان خون، بررسی ادرار، تست‌های بیوشیمی خون و تست‌های کبدی و رادیوگرافی ریه و سونوگرافی کامل شکم و لگن همه طبیعی است.

تست NBT و کموتاکسی نوتروفیل‌ها و میزان ایمونوگلوبولین‌ها شامل IgE, IgM, IgA, IgG و سطح کمپلمان نرمال و تست سرولوژیک HIV منفی و فلوسیتومتری خون محیطی برای انواع لنفوسیت‌ها و مولکولهای چسبان (CD11a, CD11b, CD11c)

می‌گردد(۱۰). در بیمار اول این گزارش نیز تجویز G-CSF باعث بهبود نوتروپنی در بیمار و جلوگیری از عفونت‌های راجعه شده است ولی کماکان حالت کاهش سیکلیک نوتروفیل البته نه به اندازه زمان قبل از درمان G-CSF ادامه دارد(۱۰). گرچه G-CSF درمان انتخابی در شکل کلاسیک نوتروپنی دوره‌ای می‌باشد ولی در نوع دیررس، استفاده از سیکلوسپورین A یا استروئید باعث کاهش میزان نوتروپنی در حملات دوره‌ای شده است، اگرچه تأثیری بر تعداد لنفوسیت‌های LGL نداشته است(۱۱ع).
درمورد بیمار دوم این گزارش بطور کلی تأکید به تظاهر بیماری مادرزادی نقص ایمنی در سنین بعد از بلوغ می‌گردد بطوریکه جز این مورد با تشخیص نوتروپنی سیکلیک در ۲۵ سالگی، موارد قابل توجهی از بیماری‌های دیگر نظیر CVID CGD، بیماری پروتون، سندرم هیپر IgE و نقص‌های کمپلمان و نقص آنزیم ADA و غیره می‌تواند تا سنین بالاتر تظاهر نماید(۱۲) و یا مورد توجه قرار نگیرد. لذا قویاً در صورت وجود عفونت‌های راجعه در افراد بزرگسال نیز توصیه می‌گردد که درکنار بیماری‌های نقص ایمنی ثانویه به بیماری‌های مادرزادی کمبود ایمنی توجه گردد (۱۳و۱۴).

در نوتروپنی سیکلیک سایر سلولهای خونی از قبیل مونوسیتها، پلاکتها و رتیکولوسیتها نیز ممکن است همزمان با حملات نوتروپنی دچار کاهش شوند(۷) که البته در این دو بیمار چنین یافته‌ای وجود نداشت.
از نظر پاتوژنز، نوتروپنی سیکلیک در انسان و در یک نوع سگ بنام Collie خاکستری که بطور طبیعی دچار حملات نوتروپنی بصورت دوره‌ای، مشابه انسان بیمار می‌گردد با کاهش پاسخ سلولهای پایه (Progenitor) مغز استخوان به فاکتورهای رشد هماتوپوئیک همراه است(۸و۹).
در این بیماری سلولهای مونونوکلئر مغز استخوان برای رشد و تکثیر نیاز به میزان بیشتری از GM-CSF و G-CSF دارند و سلولهای پایه مغز استخوان (CD34+) پاسخدهی پائین تری به G-CSF برای تمایز نشان می‌دهند(۹).
Hammond و همکاران نشان داده‌اند که درمان بیماران مبتلا به نوتروپنی سیکلیک با G-CSF از نوع نو ترکیبی قدر مطلق نوتروفیل‌ها را افزایش می‌دهد ولی حالت پریودیک کاهش نوتروفیل را از بین نمی‌برد که در واقع نشان دهنده ادامه بیماری زمینه‌ای نوتروپنی سیکلیک علیرغم درمان می‌باشد ولی تجویز G-CSF با دوز فارماکولوژیک(نه میزان فیزیولوژیک) باعث تخفیف نوتروپنی و در نتیجه، جلوگیری از حملات عفونت

References:

- 1- Wright DG. Human cyclic neutropenia: clinical review and long term follow up of patients. *Medicine (Baltimore)* 1981; 60: 1.
- 2- Dale DC, Hammond WP IV. Cyclic neutropenia: A clinical review. *Blood Rev* 1988; 2: 178.
- 3- Lange RD, Jones JB, Jones JB. Cyclic neutropenia: Review of clinical manifestation and management. *Am J Ped Hematol oncol* 1981; 3: 363.
- 4- Horwitz M, Benson KF, Person RE, et al. Mutations in ELA2, encoding neutrophil elastase, define a 21-day biological clock in cyclic haematopoiesis. *Nat Genet* 1999; 23:433-436
- 5- Wong ET, Jenne DE, Zimmer M, et al. Changes in chromatin organization at the neutrophil elastase locus associated with myeloid cell differentiation. *Blood* 1999; 94: 3730-6.
- 6- Loughran TP Jr., Clark EA, Price TH, et al. Adult-onset cyclic neutropenia is associated with increased large granular lymphocytes. *Blood* 1986; 68:1082-7.
- 7- Wright DG, Kenney RF, Oette DH, et al. Correction of human cyclic neutropenia with prednisolone. *N Engl J Med*, 1978; 298:295-300.
- 8- Dale DC, Alling DW, Wolff SM: Cyclic haematopoiesis: The mechanism of cyclic neutropenia in gray collie dogs: *J Clin Invest* 1972; 51: 2197-204.
- 9- Hammond WP, Chatta GS, Andrews RG, et al. Abnormal responsiveness of granulocyte-committed progenitor cells in cyclic neutropenia. *Blood* 1992; 79: 2536-9.
- 10- Hammond WP IV, Price TH, Souza LM, et al. Treatment of cyclic neutropenia with granulocyte colony-stimulating factor. *N Engl J Med* 1989; 320: 1306-11.
- 11- Sood R, Stewart CC, Aplan PD, et al. Neutropenia associated with T-cell large granular lymphocyte leukemia: Long-term response to cyclosporine therapy despite persistence of abnormal cells. *Blood* 1998; 91:3372-8.

- 12- Mansoori D, Arami S. Immunodeficiency syndromes in adults: lymphocytes poor function. *Gashtag* 2001; 28: 9-14.
- 13- Mansoori D, Adimi P. Clinical, immunologic features and response to treatment of CVID patients. *Iran J inf Dis Trop Med* 2001; 5(12): 21-5.
- 14- Mansoori D, Adimi P, Ghiami A, et al. CGD (chronic granulomatosis disease) mimicking tuberculosis. 32nd World Conference on Lung Health of the IUATLD. *The Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5(11): S123.
- 15-

^۱ - دکترای ویروس شناسی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران

^۲ - گواهی عالی بهداشت، اداره کل پیشگیری و مبارزه با بیماریها

Archive of SID